

Année 1931

THESE

N° 444

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

par

Jean MASSOULIER

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 4 Mars 1906, à Raon-l'Étape (Vosges)

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE L'ACTION DE LA
VAGOTONINE
SUR LE
PNEUMOGASTRIQUE**

Président : M. Léon BINET, Professeur

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

MARCEL VIGNÉ

13, Rue de l'École-de-Médecine, 13

PARIS

1931

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1931

THESE

N° _____

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

par

Jean MASSOULIER

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 4 Mars 1906, à Raon-l'Etape (Vosges)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE L'ACTION DE LA

VAGOTONINE

SUR LE

PNEUMOGASTRIQUE

Président : M. Léon BINET, Professeur

LIBRAIRIE MEDICALE ET SCIENTIFIQUE

MARCEL VIGNÉ

13, Rue de l'Ecole-de-Médecine, 13

PARIS

1931

LE DOYEN..... M.

BALTHAZARD.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO
Physiologie	ROGER
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	DESGREZ
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	N...
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENÉTRIÉR
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	M. VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON
	ACHARD
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ...	H. CLAUDE
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN
	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELbet
	HARTMANN
	LEJARS
Clinique ophtalmologique	GOSSET
Clinique urologique	TERRIEN
	LEGUEU
Clinique d'accouchements	COUVLLAIRE
	BRINDEAU
	JEANNIN
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.
Clinique de la tuberculose	L. BERNARD.



J. — AGREGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE	Neurologie et psychiatrie.
BLIET	Physiologie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BLANCHETIERE	Chimie biologique.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEROUX	Anatomie pathologique.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LÉVY-VALENSI	Neuro-psychiatrie.
LIAN	Pathologie médicale.
MERCIER (Fernand)	Pharmacologie.
MILLOT	Histologie.
MONDOR	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
OBERLING	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIÉDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUENU	Pathologie chirurgicale.
RICHET Fils	Dermatologie et syphilis.
SEZARY	Physiologie.
VALLERY-RADOT (Pasteur) ..	Pathologie médicale.
VAUDESQAL	Obstétrique.
VELTER	Ophthalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.	
BUSQUET	Pharmacologie.
GOUGEROT	Pathologie médicale.
GUÉNIOT	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
RETTNER	Histologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE à titre permanent

MM.	
ALGLAVY	Clinique chirurgicale.
AUVRAY	Clinique chirurgicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique obstétricale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.
LÉVY-SOLAL	Clinique obstétricale.
LÉRI	Clinique médicale.
METZGER	Clinique médicale.
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
MAUCLAIRE, agréé.....	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEILL-HALLE	Puériculture

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leur auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A LA MEMOIRE DE MON ONCLE

CLODOMIR MASSOULIER

A MA MERE

A MA SOEUR ET A MON BEAU-FRERE

A MON TUTEUR

LE DOCTEUR MIALARET

A MES ONCLE ET TANTES

A MES PARENTS, A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉON BINET

Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris.
Médecin des Hôpitaux.

*En remerciement du grand honneur
qu'il nous a fait d'accepter la présidence de
cette thèse.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR D. SANTENOISE

Professeur d'hydrologie thérapeutique et de Climatologie
à la Faculté de Médecine de Nancy.

*Qui nous a inspiré ce travail et aidé dans
sa réalisation.*

*En témoignage de nos sentiments res-
pectueux et reconnaissants.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR GARRELON

Chef des Travaux Pratiques de Physiologie à la Faculté
de Médecine de Paris.

*Qui fut pour nous le plus bienveillant
des maîtres; nous ne savons comment ex-
primer toute la reconnaissance que nous
inspire l'amitié qu'il nous a toujours ma-
nifestée.*

*Par l'atmosphère de cordialité et d'en-
thousiasme qu'il crée autour de lui, il a
su nous faire aimer les recherches expé-
rimentales et nous donner une formation
physiologique.*

*Qu'il trouve, ici, l'expression de notre
bien vive et inaltérable affection*

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

STAGE

1925 : M. LE PROFESSEUR LEJARS

1926 : M. LE PROFESSEUR BEZANÇON

1926 : M. LE PROFESSEUR LEMIERE

EXTERNAT

1926 : M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ S. I. DE JONG
(*in memoriam*)

1927 : M. LE DOCTEUR BRECHOT

1928 : M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CADENAT.

1929 : M. LE PROFESSEUR CLERC

1930 : M. LE DOCTEUR GRENET

1931 : M. LE DOCTEUR RAVAUT

A TOUS CEUX QUI ONT CONTRIBUE
A NOTRE INSTRUCTION MEDICALE

M. LE DOCTEUR DESCHAMPS

M. LE DOCTEUR BASCOURET

M. LE DOCTEUR ISAAC GEORGE

M. LE DOCTEUR MARCEL FERRAND

M. LE DOCTEUR DOHEN

M. LE DOCTEUR BOCAGE

M. LE DOCTEUR RICHON

M. LE DOCTEUR REDON

M. LE DOCTEUR PIERRE BOURGEOIS

M. LE DOCTEUR DELAFONTAINE

M. LE DOCTEUR LEMAIRE

En témoignage de notre profonde reconnaissance.

Introduction

A la suite d'une longue série de recherches expérimentales Garrelon, le Grand et Santenoise ont montré en s'entourant de minutieuses précautions que le pancréas exerce une action régulatrice importante sur l'activité fonctionnelle du vague, en déversant dans la circulation un pouvoir vagotonisant.

Santenoise et ses collaborateurs ont montré que ce pouvoir vagotonisant n'était pas dû à l'insuline, mais était la conséquence de la sécrétion par le pancréas d'une substance à caractère hormonal nettement différenciée de l'insuline par ses propriétés biologiques, physiologiques, physico-chimiques et chimiques. Cette substance qui a pu être extraite du pancréas et complètement séparée de l'insuline a reçu le nom de « vagotonine ».

Une certaine quantité d'extrait pancréatique préparé suivant une technique publiée par Pénau et Santenoise ayant été mise à notre disposition, nous avons étudié sur l'animal les effets de cette substance sur le tonus et l'excitabilité du vague.

Nous avons de plus, vérifié que certaines insu-

lines très pures n'augmentent pas l'excitabilité réflexe du vague.

Nous avons constaté aussi que la substance hypotensive extraite du pancréas par P. Gley et Kisthinios est complètement dépourvue d'action sur le tonus et l'excitabilité vagale.

Nous rapporterons brièvement les recherches qui ont permis d'aboutir à l'isolement et à la préparation de la vagotonine avant de présenter nos propres résultats concernant l'action de la vagotonine sur le tonus et l'excitabilité vagale.

CHAPITRE PREMIER

Production et mise en circulation par le pancréas d'un pouvoir vagotonisant

PANCREATECTOMIE ET R. O. C.

On note, après la pancréatectomie, des variations fort importantes dans l'allure de la courbe de pression et dans la réflectivité pneumogastrique.

- 1° Le cœur s'accélère ;
- 2° L'amplitude des contractions diminue ;
- 3° Le rythme respiratoire se ralentit.

On obtient même quelquefois des courbes rappelant celles obtenues après vagotomie double.

- 4° L'arythmie cardiaque respiratoire disparaît si elle existait avant pancréatectomie.

- 5° La compression des globes oculaires ne pro-

voque pas de ralentissement cardiaque ou ne provoque plus qu'un ralentissement tardif et peu marqué.

Ces diverses manifestations s'installent plus ou moins rapidement suivant le tonus et l'excitabilité vagale antérieure à la pancréatectomie.

Chez les chiens à rythme cardiaque assez rapide, à réflexe oculo-cardiaque marqué par des arrêts cardiaques ne dépassant pas une à deux secondes, à arythmie cardiaque respiratoire peu nette, la diminution de l'excitabilité et du tonus du vague est immédiate ; aussitôt après la pancréatectomie, le rythme cardiaque est accéléré, le rythme respiratoire ralenti, l'amplitude des contractions très diminuée et le réflexe oculo-cardiaque nul.

Au contraire, chez les animaux à tonus pneumogastrique très marqué et à vague très excitable avant l'ablation du pancréas, la pancréatectomie n'est pas immédiatement suivie d'une intense diminution du tonus et de l'excitabilité du vague, comme si chez ces animaux il existait en circulation une importante réserve d'hormone vagotonisante.

« Mais on observe toujours, écrivent Garrelon, Le Grand et Santenaise, après pancréatectomie, au bout d'un temps plus ou moins long et proportionnel à la vagotonie antérieure de l'animal, la diminution progressive de l'excitabilité et du tonus du vague.

« Il semble, qu'il faille attendre que la substance vagotonisante ait disparu de la circulation : le temps de disparition paraît lié à la vagotonie antérieure du

sujet, c'est-à-dire probablement à la quantité d'hormone en circulation.

« L'ablation totale de l'organe est nécessaire pour que l'on observe cette diminution du tonus et de l'excitabilité du vague.

« On sait d'ailleurs qu'une greffe de pancréas suffit à empêcher les troubles du métabolisme des hydrates de carbone consécutifs à la pancréatectomie.

« Aussi n'y a-t-il rien d'étonnant que l'on retrouve pour l'action sur le tonus et l'excitabilité vagale qu'une parcelle d'organe puisse suffire à maintenir ce tonus et cette excitabilité.

MISE EN EVIDENCE DANS LE SANG CIRCULANT D'UNE SUBSTANCE VAGOTONISANTE D'ORIGINE PANCREATIQUE

Si le pancréas déverse dans la circulation une substance qui maintient le tonus du vague, des expériences de circulation croisée ou même de simples réinjections de sang ou de sérum devaient permettre de mettre en évidence la présence de cette substance vagotonisante dans le torrent circulatoire. C'est ce que montre la série des recherches suivantes rapportées par Garrelon, Le Grand et Santenoise.

« Nous avons tout d'abord prélevé chez des chiens fortement vagotoniques des quantités de sang

assez considérables, s'élevant à 150 centimètres cubes. Ce sang, prélevé soit dans le cœur, soit dans la carotide était réinjecté très rapidement dans la veine saphène d'un animal à tonus et à excitabilité parasympathique peu marqués.

« Après l'injection nous avons vu très rapidement le tonus et l'excitabilité du chien récepteur s'accroître dans des proportions variables, suivant la quantité de sang injecté, le poids du donneur, ainsi que suivant le tonus et l'excitabilité de son vague.

« Nous avons réalisé comme expériences de contrôle des injections de sang prélevé chez les hypovagotoniques. Dans ces conditions, on ne voit pas varier le tonus et l'excitabilité pneumogastrique chez le chien récepteur.

« Ces faits nous montrent qu'il existe dans le sang circulant une substance qui agit sur le tonus et l'excitabilité du vague. L'intensité de ce tonus et de cette excitabilité paraissent en rapport étroit avec la quantité de substance en circulation. L'intensité des variations de tonus et d'excitabilité parasympathique chez le chien récepteur semblent bien dépendre de la quantité de sang injectée et de la vagotonie du donneur, c'est-à-dire de la quantité de substance vagotrope contenue dans le sang du donneur.

« Afin d'obtenir des résultats encore plus nets et plus démonstratifs, nous avons réalisé les injections chez des chiens dépancréatés. Dans ces conditions l'injection de sang d'un donneur vagotonique fait ap-

paraître ou croître passagèrement le tonus et l'excitabilité du vague chez le récepteur dépancréaté. Inversement, l'injection de sang d'un donneur hypovagotonique ne modifie pas le tonus, ni l'excitabilité vagale du récepteur dépancréaté.

« Cette substance vagotonisante provient du pancréas. En effet, nous avons quatre fois réalisé l'expérience suivante : nous pratiquions, chez un chien dépancréaté, l'injection de 100 à 150 centimètres cubes de sang cardiaque provenant d'un donneur très fortement vagotonique. Nous observions que cette injection était suivie d'une augmentation passagère du tonus et de l'excitabilité du vague chez le récepteur. Lorsque l'action de la substance avait complètement disparu, nous injectons de 100 à 150 centimètres cubes de sang cardiaque prélevé une heure après pancréatectomie du même donneur.

« Dans ces conditions, l'injection n'était plus suivie de modification du vague.

« Cette série d'expériences montre qu'il existe une profonde différence entre le sang prélevé avant pancréatectomie et après ablation du pancréas : l'un est capable d'augmenter passagèrement le tonus et l'excitabilité du vague alors que le second est inactif. L'un contient une substance vagotonisante qui n'existe plus une heure à une heure trente après pancréatectomie.

« Cette substance n'est pas détruite très rapidement dans le sang circulant. On la retrouve dans le

sérum. Nous avons poursuivi nos expériences en remplaçant l'injection du sang total par l'injection de la quantité de sérum correspondante, obtenue après défibrination et centrifugation.

« Les résultats ont été exactement du même ordre. Nous avons ainsi pu constater que l'injection d'une quantité assez faible de sérum (20 à 30 centimètres cubes) était capable de faire apparaître une hypertonie et une hyper-excitabilité marquées du vague si le sang provenait d'un donneur très vagotonique à pancréas volumineux.

« Par contre, le sérum provenant du sang d'animaux hypovagoniques ou dépancréatés depuis assez longtemps est nettement inactif.

« Nous avons même pu localiser la présence de la substance vagotonisante uniquement dans le sérum. Nous avons, en effet, injecté des globules lavés provenant d'un sang riche en substance vagotonisante : cette injection n'a été suivie d'aucune modification appréciable du tonus et de l'excitabilité du vague.

« Cette substance vagotonisante se trouve dans la veine pancréatique. Ayant constaté que la centrifugation ne supprimait pas l'action du sérum sur le vague, nous avons pu nous adresser au sang de la veine pancréatique.

« Et nous avons vu qu'une faible quantité de sérum (20 à 30 centimètres cubes) de sang pancréatique était capable d'augmenter considérablement,

mais passagèrement, le tonus et l'excitabilité vagale du chien récepteur. »

Ces expériences paraissent bien établir que le pancréas produit une substance vagotonisante. Ces résultats confirment ainsi les vues de Falta, Eppinger et Hess qui en 1908 avaient, plus par esprit de symétrie que par des démonstrations expérimentales rigoureuses, admis que l'élévation particulière du tonus normal du pneumogastrique, chez les vagotoniques, était déterminé par la sécrétion en excès d'hormones autonomotropes accompagnées d'une sécrétion défectueuse des hormones sympathotropes. En raison de l'antagonisme qu'ils décrivent, à la suite de leurs investigations pharmacodynamiques, entre le système chromaffine et le pancréas, ces auteurs auraient supposé que la sécrétion pancréatique serait l'hormone agissant sur le parasympathique au même titre que l'adrénaline agit sur le sympathique.

C'est la conclusion à laquelle sont parvenus Garrelon et Santenoise à la suite de leurs recherches expérimentales.

CHAPITRE II

Individualisation de la vagotonine

En présence de ces constatations Garreton, Santenoise et Tinel cherchèrent si ce pouvoir vagotonisant n'était pas dû à l'insuline. En 1923 ils ont signalé à la Société de Biologie avoir observé une exagération considérable du réflexe oculo-cardiaque à la suite d'injections de diverses insulines, ou plus exactement de divers extraits pancréatiques dénommés insuline.

Depuis, de nombreux auteurs, étudiant, soit directement l'action de l'insuline, sur l'excitabilité vagale, soit l'influence de l'insuline sur le rythme cardiaque et la pression artérielle, soit encore l'antagonisme de l'insuline et de l'adrénaline ont apporté en ce qui concerne l'influence de l'insuline sur l'activité fonctionnelle du para sympathique des résultats les plus contradictoires.

C'est pourquoi il a semblé à Santenoise et à ses collaborateurs indispensable de reprendre l'étude de la question, en tenant compte en particulier des notions nouvelles apportées par les physiologistes, les chimistes et les cliniciens, concernant d'une part les propriétés, les techniques de purification et l'activité fonctionnelle de l'insuline, et d'autre part la régulation du système organo-végétatif.

La préparation d'insuline très pure qui a pu même être poussée jusqu'à la préparation d'insuline cristallisée a permis de constater que les extraits pancréatiques avec lesquels les premiers expérimentateurs avaient tenté d'étudier l'action de l'insuline sur le pneumogastrique contenaient, à côté de l'insuline proprement dite, une énorme quantité d'autres substances non séparées de l'insuline par les premières méthodes de préparation.

Or ainsi que nous l'avons vu plus haut, par des expériences d'ablation du pancréas, par des expériences de circulation croisée, Garrelon, Le Grand et Santenoise ont démontré que le pancréas déverse dans la circulation une substance vagotonisante.

Il était donc indispensable de préciser si les résultats obtenus avec divers extraits pancréatiques étaient dus à l'insuline elle-même. Cet ordre de recherches a fait l'objet de la thèse de H. Verdier qui résume les faits principaux ayant permis de penser que ce n'est pas à l'insuline proprement dite qu'il faut attribuer le pouvoir vagotonisant du sang affé-

rent du pancréas, mais à une autre hormone sécrétée et déversée par cet organe concurremment à l'insuline.

« Nos expériences, écrit cet auteur, ont été effectuées sur des chiens en bon état de nutrition au chenil depuis quelques jours et à jeun depuis la veille.

« Les animaux étaient anesthésiés avec un chloralose bien débarrassé de parachloralose. On évitait de provoquer chez l'animal des réactions émotives intenses, ces réactions s'accompagnant, ainsi que l'ont montré les travaux de Cannon de véritables décharges d'adrénaline. Or, ces décharges d'adrénaline ou l'injection de ce produit risquent de modifier les caractères normaux du réflexe oculo-cardiaque.

« L'animal ainsi anesthésié avec précautions, n'était l'objet d'intervention opératoire que 45 minutes après le début de l'anesthésie, lorsque le sommeil était profond et l'animal très calme.

« La pression carotidienne était inscrite au kymographe de Ludwig et plusieurs réflexes oculo-cardiaques étaient pris de 15 minutes en 15 minutes afin d'avoir une excitabilité réflexe des centres pneumogastriques bien stable.

« Alors seulement, nous pratiquions l'injection d'insuline. Nous avons employé des insulines de diverses marques que nous avons injecté à des do-

« ses variées allant de $1/20$ d'unité par kilog à $1/10$
« d'unité par kilog.

RÉSULTATS : Dans ces conditions, H. Verdier a obtenu les résultats les plus divers suivant les extraits employés. Avec certaines insulines, il a obtenu un accroissement net et souvent intense de l'excitabilité des centres pneumogastriques. Il a observé plusieurs minutes après l'injection d'insuline l'apparition d'un R. O. C. intense.

INSULINES VAGOTONISANTES

Voici d'ailleurs quelques protocoles d'expérience dans lesquels l'action de l'insuline sur le vague est indéniable.

EXPERIENCE I

16 mars 1929.

Chien de 9 kg. 200, chloralôsé à 16 h. 20.

Inscription de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig.

Pression moyenne Hg 20 cm.

16 h. 55 : Glycémie = 0,92.

16 h. 56 : R. O. C. (temps 10") 38-23.

17 h. 40 Glycémie = 0,95.

17 h. 43 : R. O. C. 40-21.

17 h. 45 : Injection d'un quart d'unité par kg.
d'insuline Byla. A-1-2.

17 h. 49 : R. O. C. rythme avant 41, arrêt cardiaque 3".

17 h. 53 : R. O. C. rythme avant 40, arrêt du cœur 12".

18 h. 1 : Glycémie = 0,71.

18 h. 3 : R. O. C. rythme avant 40. Arrêt du cœur 17".

18 h. 16 : Glycémie = 0,67.

18 h. 31 : Glycémie = 0,52.

18 h. 35 : R. O. C. Rythme avant 31. Arrêt du cœur 17".

EXPERIENCE II

16 mars 1929.

Chien de 15 kg. 500, chloralosé à 14 h. 10.

Inscription de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig.

Pression moyenne Hg. 12 cm. 4.

14 h. 45 : R. O. C. Temps 10", rythme avant : 25 — arrêt du cœur : 9".

16 h. 30 : R. O. C. rythme avant : 29 — arrêt cardiaque : 4".

17 h. 15 : Injection de 0 gr. 40 de chloralose.

17 h. 42 : R. O. C. rythme avant : 29, arrêt cardiaque : 8".

17 h. 45 : Injection d'un quart d'unité par kg. d'insuline Byla A- -2.

17 h. 48 : R. O. C. rythme avant : 19 ; arrêt cardiaque : 8".

17 h. 52 : Rythme avant : 12 ; arrêt cardiaque : 12'' ; pression moyenne 13 cm. 4.

18 h. 2 : R. O. C. rythme avant : 22 ; arrêt cardiaque : 18'', durée moyenne de la compression 20''.

18 h. 37 : R. O. C. rythme avant : 32 ; arrêt cardiaque 11''.

Ainsi, au cours des expériences précédentes, l'injection de diverses insulines a produit une notable augmentation de l'intensité du réflexe oculo-cardiaque.

INSULINES NON VAGOTONISANTES

Par contre, avec d'autres insulines, il n'a obtenu qu'une action vagotonisante faible. Ou même, il n'a noté aucun accroissement de l'excitabilité du vague après injection de ces extraits. Dans certains cas, même, il a pu voir le réflexe oculo-cardiaque qui était positif avant l'injection d'insuline, diminuer d'intensité après l'injection de cette substance ; quelquefois dans des proportions considérables.

EXPERIENCE I

23 février 1928.

Chien de 15 kg. 500 chloralosé à 15 h. 55.

Inscription de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig.

Pression moyenne 14 cm. 9.

16 h. 42 : R. O. C. (temps 10'') 30-24.

16 h. 50 : Glycémie = 1,15.

16 h. 52 : R. O. C. 31-21.

16 h. 56 : Injection d'un quart d'unité par kg.

d'Hoglandol « Roche ».

16 h. 58 : R. O. C. 29-18.

17 h. 1 : R. O. C. 23-13.

17 h. 11 : Glycémie = 0,95.

17 h. 12 : R. O. C. 31-19.

17 h. 26 : Glycémie = 1.

17 h. 27 : R. O. C. 30-20.

17 h. 41 : Glycémie = 0,85.

17 h. 42 : R. O. C. 32-20.

17 h. 56 : Glycémie = 0,84.

18 h. 26 : Glycémie = 1,08.

EXPERIENCE II

14 mai 1928.

Chien de 15 kg. 500 chloralosé.

Inscription de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig.

Pression moyenne 12 cm. 7.

18 h. 45 : R. O. C. (temps 10'') 33-9.

19 h. : Injection de 120 unités d'endopancrine.

Pression moyenne : 10 cm. 9 26'' après l'injection.

19 h. 10 : pression moyenne 12 cm. 2.

19 h. 12 : R. O. C. 34-9.

19 h. 15 : Presion moyenne 13 cm. 1.

19 h. 16 : R. O. C. 31-7.

19 h. 19 : R. O. C. 33-7.

Ainsi, les extraits pancréatique appelés insulines ne paraissent pas présenter des propriétés équivalentes en ce qui concerne leur action sur l'excitabilité vagale.

Toutefois, en examinant les protocoles d'expérience, on peut se rendre compte que la plupart des résultats négatifs sont obtenus après injection de doses fortes d'insuline. Il semble par contre que ce soit avec les doses faibles que l'on ait eu les augmentations les plus nettes et les plus durables du réflexe oculo-cardiaque après insuline.

On pouvait, dans ces conditions, se demander si l'insuline n'était pas vagotonisante à doses faibles et non vagotonisante à doses fortes.

Cette hypothèse a pu être réfutée très simplement. En effet, avec certaines insulines, H. Verdier n'a jamais noté d'augmentation du réflexe oculo-cardiaque, quelle qu'ait été la dose employée.

Ainsi dans certaines expériences il a également obtenu des résultats négatifs soit avec des doses supérieures à 2 et 3 unités par kilog, soit avec des doses de 1/10 d'unité par kilog d'animal.

Citons, par exemple, les expériences suivantes:

EXPERIENCE I

31 mai 1920.

Chien de 14 kg. 200, chloralosé à 15 h. 45.

Inscription de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig.

Pression moyenne: 14 cm. 3.

16 h. 25: R. O. C. (temps 10"), rythme avant 20, arrêt du cœur 3 secondes.

16 h. 35: Glycémie = 0,80.

17 h.: R. O. C., rythme avant 29; arrêt du cœur 5 secondes.

17 h. 23: injection de 3 unités par kilog d'endopancrine.

17 h. 33: R. O. C., rythme avant 30, arrêt du cœur 4 secondes.

18 h. 19: R. O. C. 28-10.

Pression moyenne 12 cm. 5.

18 h. 56 (R. O. C. 13-9).

EXPERIENCE II

31 mai 1929.

Chien de 21 kg., chloralosé à 16 h. 5.

Inscription de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig.

Pression moyenne 13 cm. 6.

16 h. 35: Glycémie = 0,80.

16 h. 36: R. O. C. (temps 10"), rythme avant 24, arrêt cardiaque 4".

17 h. 30: Injection d'1/10 d'unité par kg. d'endopancrine.

18 h. 16: R. O. C. 33-10.

18 h. 24: R. O. C. 36-18.

• 18 h. 54: R. O. C. 31-13.

Les résultats précédents semblent ainsi montrer que les insulines inactives à des doses fortes le sont aussi à des doses faibles. Les résultats négatifs ainsi obtenus semblent bien dus à ce que l'insuline elle-même n'accroît pas l'excitabilité réflexe du vague.

Cette conclusion s'impose d'autant plus que les insulines avec lesquelles on a obtenu ces résultats négatifs étaient des produits dont la purification avait été particulièrement poussée et agissant à des doses extrêmement faibles (unité correspondant à 1/10 ou 2/10 de milligramme de substance).

Or, la plupart des résultats positifs obtenus avec les extraits pancréatiques appelés insulines ont paru être particulièrement nets avec les insulines à purification relativement peu poussée (unité active seulement au demi et même au milligramme).

Aussi venait-il naturellement à l'esprit que l'action vagotonisante obtenue avec certaines insulines était liée à la présence, à côté de l'insuline proprement dite, d'une ou plusieurs substances vagotonisantes, entraînées au cours de la préparation.

CHAPITRE III

Préparation de la vagotonine

A la suite de la constatation des faits rapportés dans le chapitre précédent Santenoise et ses collaborateurs ont pu, par divers procédés obtenir d'une part des insulines non vagotonisantes et d'autre part, une substance qui exerce une action puissante sur l'excitabilité réflexe du pneumogastrique.

Nous rappellerons le procédé de préparation de la vagotonine qui a été mise à notre disposition.

Pour obtenir la vagotonine, écrivent Penau et Santenoise, on part directement du pancréas stabilisé à -15° . Celui-ci est broyé dans un pulpeur puis mis à macérer dans une liqueur alcoolique renfermant $1/10^{\circ}$ de molécule d'acide sulfurique par litre.

Après 4 heures de macération on filtre le liquide limpide et on effectue une 2^e opération identique. Les colatures alcooliques ainsi obtenues sont filtrées, puis concentrées dans le vide à $1/15^{\circ}$ de leur volume.

La liqueur est alors ajustée à un pH de 4,6-4,8 par addition de soude, ce qui permet d'éliminer une masse pondérale importante de substances non vagotonisantes.

Dans la liqueur aqueuse surnageante, il est parfois assez difficile d'apprécier l'activité sur le vague par suite des nombreuses impuretés protéiques qu'elle renferme et qui masquent cette action; il est donc indispensable de la purifier.

Pour ce faire, la liqueur aqueuse est à nouveau distillée dans le vide à une concentration déterminée. Le liquide ainsi obtenu est ensuite additionné, jusqu'à demi-saturation, de sulfate d'ammoniaque qui entraîne avec lui une quantité importante de substances albuminosiques.

Cette opération permet ainsi d'éliminer certaines impuretés choquantes à petites molécules: polypeptides dialysables, amino-acides, et sels.

Par une centrifugation appropriée suivie d'un lavage du précipité, on arrive à obtenir un culot que l'on fait entrer en dissolution dans l'eau.

On obtient ainsi une liqueur qui est passée dans un ultra-filtre à grande surface, ce qui permet d'éliminer encore des albumoses à petites molécules et de ne conserver que les protéoses à grosses molécules parmi lesquelles, la vagotonine.

La liqueur est à nouveau concentrée par des fractionnements à l'alcool. On élimine encore ainsi des substances inactives.

Enfin, en ajoutant à la liqueur 15 volumes d'alcool absolu on finit par obtenir, après essorage et dessiccation, une poudre blanche, riche en vagotonine. Mais celle-ci ne saurait être encore employée pour les usages de la thérapeutique, car elle renferme certaines substances choquantes qui peuvent voiler l'action vagotonisante et peuvent, injectées, provoquer des accidents anaphylactiques.

Il est donc nécessaire de lui faire subir une 3^e purification par des précipitations fractionnées au chlorure de sodium, au pH de 3,5.

Par centrifugation et reprise de l'alcool du précipité, on obtient une liqueur qui, ajustée à pH 7 et reprecipitée par l'alcool-éther permet d'obtenir par essorage et dessiccation la vagotonine à un état de purification très avancé.

Par ce procédé on obtiendra une poudre blanche très soluble dans l'eau distillée et le sérum à 7 p. 1000 qui se montre active sur le réflexe oculo-cardiaque à des doses de $1/10^6$ de mgr. et moins par kilogr. d'animal.

CHAPITRE IV

Recherches personnelles

I

Dans un premier groupe de recherches nous avons vérifié que l'extrait pancréatique mis à notre disposition donnait bien sur l'activité vagale des résultats analogues à ceux publiés par Santenoise et ses collaborateurs.

Voici les résultats obtenus sur trois chiens avec différents échantillons d'extrait pancréatique.

1^{er} juillet 1930.

Chien de 17 kgs 500.

Chloralosé à 14 h. 35.

Inscription de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig.

Pression normale.

15 h. 41: R. O. C. (temps 10").

Rythme C avant 15.

Rythme C pendant 10.

16 h. 19: injection de 2/10 de mmgr. par kg de

Z 13 β.

16 h. 23: R. O. C. (temps 10").

Rythme C avant 14.

Rythme C pendant 6.

Température du chien 38°.

La pression n'a pas variée.

17 h.: R O C (temps 10").

Rythme C avant 14.

Rythme C pendant 5.

17 h. 19: Injection de 3 mmgr. de Z 13 β.

17 h. 17: R. O. C. (temps 10").

Rythme C avant 10.

Rythme C pendant 3.

25 septembre 1930.

Chien mâle de 11 kg. 500, chloralosé à 11 h. 40.

Inscription de la pression carotidienne au kynographe de Ludwig.

Pression normale.

12 h. 10: R. O. C. (temps 10").

Rythme cardiaque avant 25.

Rythme cardiaque pendant 14.

12 h. 31: Injection de 11 mmgr. 5 de Z 13 β.
(1 mmgr. par kg.).

12 h. 34: R. O. C. (temps 10").

Rythme cardiaque avant 20.

Rythme cardiaque pendant 11.

13 h. 33: R.O.C. (temps 10").

Rythme cardiaque avant 22.

Rythme cardiaque pendant 3.

La pression n'a pas varié.

31 mai 1930.

Chien de 9 kgs, chloralisé à 14 h. 10.

Inscription de la pression carotidienne au kynographe de Ludwig.

Pression normale.

16 h. 10: R.O.C. (10").

Rythme cardiaque avant 17.

Rythme cardiaque pendant 10.

16 h. 12: Injection dans une anse intestinale de 20 cgrs de Z 6 β 1.

16 h. 20: R. O. C. (10").

Rythme cardiaque avant 16.

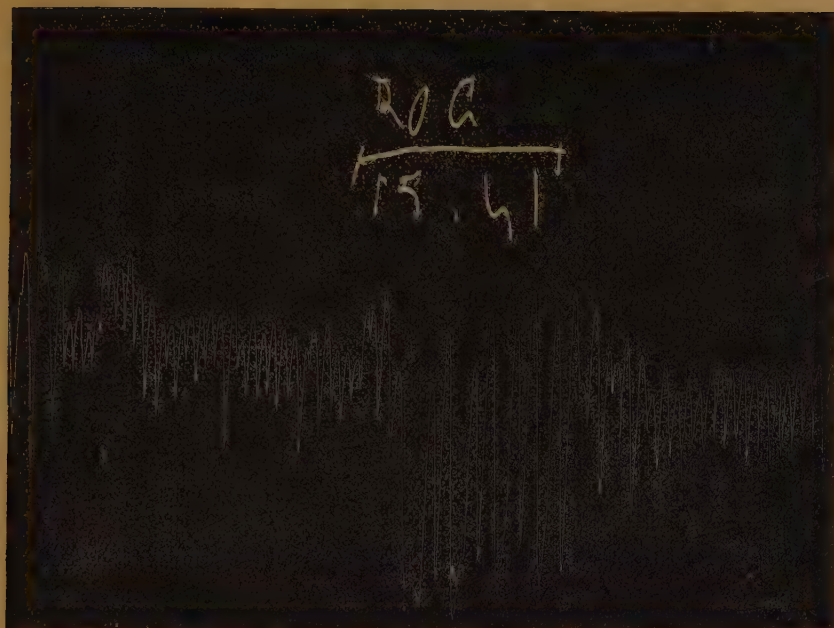
Rythme cardiaque pendant 7.

17 h. 10: R.O.C. (10").

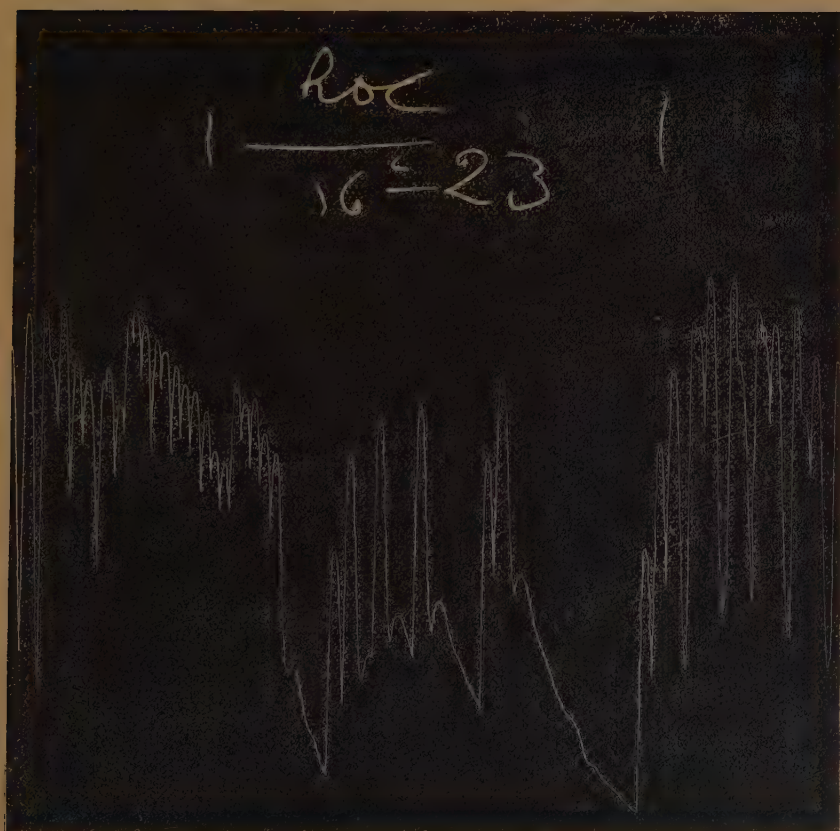
Rythme cardiaque avant 15.

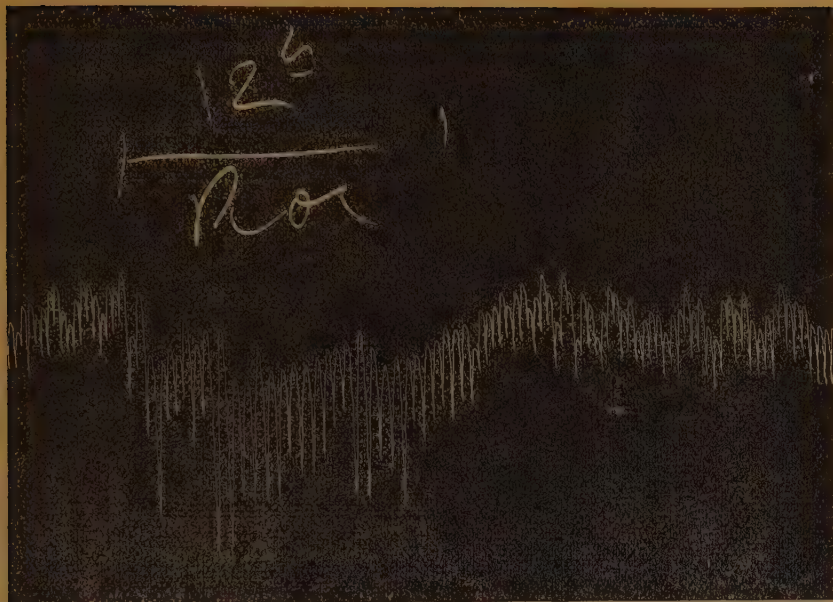
Rythme cardiaque pendant 3.

La pression n'a pas bougé au cours de l'expérience.



R. O. C. avant injection de Vagotonine





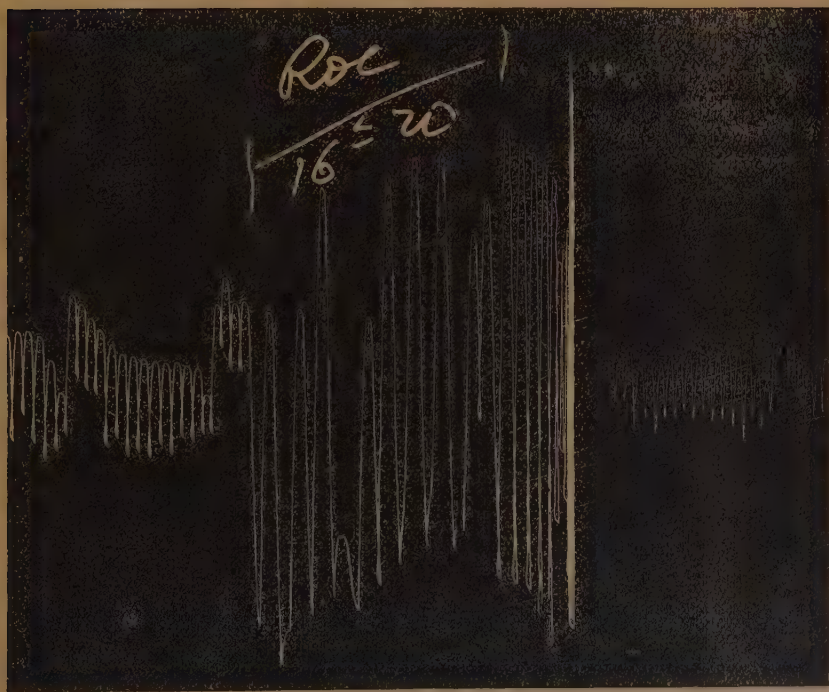
R. O. C. avant injection de Vagotonine



R. O. C. après



R. O. C. avant injection de Vagotonine



R. O. C. après injection

Ces résultats, pris au milieu de bien d'autres semblables, nous permettent d'affirmer que :

1° Le pancréas exerce une action régulatrice importante sur l'activité fonctionnelle vagale;

2° Cette action est exercée non par l'insuline mais par une hormone bien différente, la *vagotonine*;

3° La vagotonine augmente chez le chien l'intensité du réflexe oculo-cardiaque d'une façon considérable et ralentit souvent le rythme cardiaque.

II

Dans un deuxième groupe de recherches nous avons vérifié que l'ingestion de vagotonine ne provoque pas d'hypotension immédiate.

On aurait pu penser que l'action vagotonisante était due à des substances telles que la choline ou la substance hypotensive antagoniste de l'adrénaline préparée par P. Gley et Kisthinos nous ne pensons pas qu'en l'occurrence il s'agisse de choline.

En effet, nous avons pu nous rendre compte par des expériences de contrôle que la choline et l'acétylcholine, si elles sont indiscutablement vagomimétiques, ne paraissent pas accroître, au moins de façon précoce, l'excitabilité des centres pneumogastriques. Il nous a même paru plusieurs fois que chez des animaux vagotoniques l'injection d'acétylcholine

paraissait avoir plutôt été suivie d'une diminution de l'intensité du réflexe oculo-cardiaque.

D'ailleurs il est bien peu probable qu'avec les techniques actuellement employées pour la purification des insulines soient entraînées des quantités suffisantes de choline ou de ses dérivés pour donner des actions de l'ordre de celles observées avec certaines insulines.

D'autre part les extraits pancréatiques avec lesquels nous avons expérimenté ne nous ont jamais donné d'action hypotensive immédiate.

De plus nous avons vérifié ainsi qu'en témoignent les expériences suivantes, que l'injection d'angioxyl n'est pas suivie à quelque dose qu'on l'emploie d'augmentation du réflexe oculo-cardiaque.

Le 29 mai 1931.

Chien de 6 kgs 500, chloralosé.

Inscription de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig.

Pression 17 Hg.

11 h.: R. O. C. (10").

Rythme cardiaque avant 20.

Rythme cardiaque pendant 9.

11 h. 05: Injection intraveineuse de 20 unités d'angioxyl.

La pression baisse momentanément.

11 h. 10: R. O. C. (10").

Rythme cardiaque avant 21.

Rythme cardiaque pendant 12.

11 h. 30: R. O. C. (10").

Rythme cardiaque avant 20.

Rythme cardiaque pendant 10.

11 h. 40: Injection intraveineuse de 20 unités d'angioxyl.

11 h. 40: R. O. C. (10").

Rythme cardiaque avant 25.

Rythme cardiaque pendant 14.

La pression est la même qu'en début d'expérience.

Le 30 mai 1931.

Chien de 11 kgs, chloralosé.

Inscription de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig.

Pression 18 kgs.

10 h.: R. O. C. (10").

Rythme cardiaque avant 23.

Rythme cardiaque pendant 13.

10 h. 10: Injection intraveineuse de 20 unités d'angioxyl.

La pression baisse momentanément mais ne tarde pas à revenir à la même hauteur qu'au début de l'expérience.

10 h. 20: R. O. C. (10").

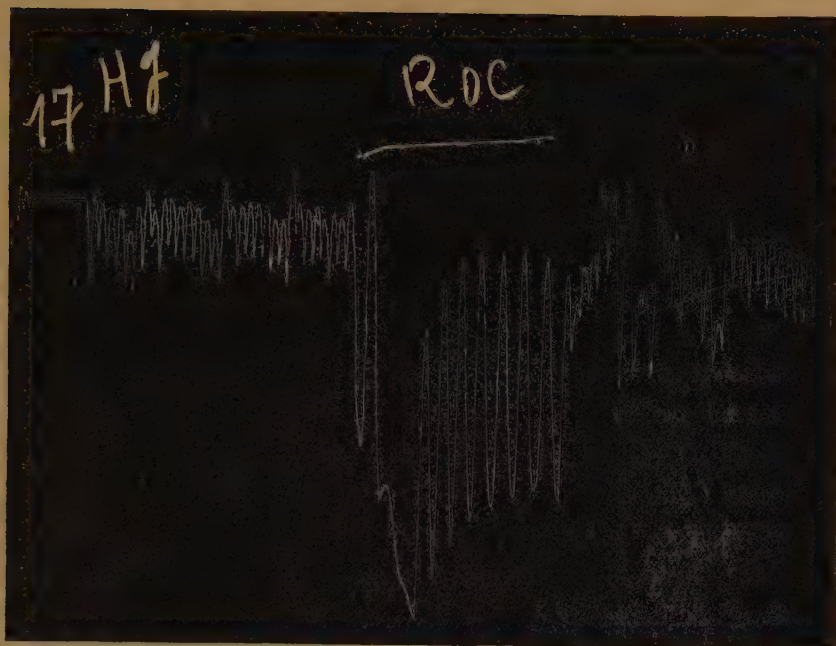
Rythme cardiaque avant 22.

Rythme cardiaque pendant 20.

10 h. 30: R. O. C. (10").

Rythme cardiaque avant 26.

Rythme cardiaque pendant 19.



R. O. C. avant injection d'Angioxyl



R. O. C. après



III

Dans un troisième groupe de recherches nous avons étudié enfin l'influence de la vagotonine sur l'activité fonctionnelle du vague chez le lapin.

En raison de l'emploi généralisé du lapin dans les recherches concernant l'action hypoglycémiante des extraits pancréatiques et de l'insuline en particulier pour le titrage de cette substance il nous a paru intéressant de rechercher si cet animal réagissait aussi à la vagotonine.

Les expériences que nous rapportons faites avec MM. G. Fuchs, H. Massot, D. Santenoise et M. Vidacovitch, portent sur une trentaine de lapins étudiés dans des conditions expérimentales diverses.

1° Dans une première série, nous avons pratiqué l'inscription carotidienne au kymographe de Ludwig et la recherche du R. O. C. sur des animaux n'ayant reçu aucun anesthésique et simplement fixés à l'aide de l'appareil de Malassez. Dans ces conditions, l'injection sous-cutanée d'extrait pancréatique vagotonisant chez le chien se montre aussi nettement vagotonisant chez le lapin. On observe plus ou moins rapidement suivant les animaux, suivant l'extrait pancréatique, suivant la dose injectée, un accroissement très important de l'excitabilité réflexe du pneumogastrique traduit par un accroissement notable du

R. O. C. ainsi qu'on peut s'en rendre compte par l'examen des chiffres et graphiques suivants:

5 février 1931.

Lapin de 2 kgr. 120. A jeun depuis 24 heures. Sans anesthésie. Carotide droite à 15 h. 45. Inscription de la pression artérielle à l'aide du kymographe de Ludwig.

15 h. 55: Pression art. = 9 cm. 6 Hg.

16 h. 13: R.O.C. = 240-198.

16 h. 14: Injection sous-cutanée de 2 mgr. de

Z 29-33 en sol, dans 2 cc. de sérum.

16 h. 23: R.O.C. = 300-150.

16 h. 32: Pression art. = 9 cm. Hg.

18 h.: Pression art. = 7 cm. 4 de Hg.

18 h. 50: R.O.C. = 222-144.

19 h. 10: On injecte dans la veine marginale 0 gr. 1 de chloralose.

19 h. 15: R.O.C. = 142-84.

19 h. 20: R.O.C. = 160-60.

12 février 1931.

Lapin de 2 kgr. 220. A jeun depuis 24 heures. Sans anesthésie. Fixé sur gouttière de Mallassez. Préparation de la carotide et inscription de la pression à l'aide du kymographe de Ludwig.

16 h. 20: Pression art. = 9 cm. de Hg.

R.O.C. = 320-140.

16 h. 30: R.O.C. = 290-140.

16 h. 35: Injection sous-cutanée de 2 mgr. de
Z 29-33 β .

16 h. 55: R.O.C. = 300-90.

17 h.: R.O.C. = 300-110.

13 mars 1931.

Lapin de 2 kgr. 050. A jeun depuis 24 heures.
Sans anesthésie. Préparation de la carotide droite et
enregistrement de la pression artérielle à l'aide du
kymographe de Ludwig.

16 h. 30: Pression = 10 cc. de Hg.

R.O.C. = 160-100.

17 h. 13: Injection sous-cutanée de 1/4 mgr./
kgr. de Z 29-33 β .

17 h. 25: R.O.C. = 160-120.

18 h. 13: R.O.C. = 180-80.

19 h. 13: Pression = 10 cm. 2 de Hg.

R.O.C. = 170-42.

19 h. 30: R.O.C. = 170-28 (arrêts de 3").

17 mars 1931.

Lapin de 2 kgr. 210. A jeun depuis 24 heures.
Sans anesthésie. Préparation de la carotide droite et
enregistrement de la pression artérielle à l'aide du
kymographe de Ludwig.

11 h. 30: Pression artérielle = 11 cc. de Hg.

R.O.C. = 190-80.

11 h. 35: R.O.C. = 206-100.

11 h. 38: Injection sous-cutanée de 1 unité par
kgr. de l'Insuline Byla M 75.

11 h. 48: R.O.C. = 240-110.

11 h. 58: R.O.C. = 230-120.

12 h. 08: R.O.C. = 230-110.

14 h. 15: R.O.C. = 230-110.

15 h. 18: Glycémie = 1,22 0/000.

15 h. 25: Injection de 1/6 mgr. par kgr. de

29-33 β .

15 h. 30 R.O.C. = 132-60.

15 h. 35: R.O.C. = 130-60.

18 mars 1931.

Lapin de 2 kgr. 130.

10 h. 40: P.A. = 11 cm. 7 de Hg.

Rythme cardiaque: 240.

R.O.C. = 240-120.

10 h. 50: R.O.C. = 230-190.

10 h. 52: Injection sous-cutanée de une unité
d'endopancrine par kgr., n° 448.772.

10 h. 55: P. A. = 12,4.

11 h.: R.O.C. = 240-170.

11 h. 08: R.O.C. = 250-190.

11 h. 12: R.O.C. = 240-170.

11 h. 22: R.O.C. = 230-180.

11 h. 40: P.A. = 11 cm.

11 h. 42: R.O.C. = 230-180.

11 h. 52: R.O.C. = 240-210.

11 h. 55: P.A. = 11 cm.

14 h. 20: R.O.C. = 240-220.
14 h. 30: R.O.C. = 250-170.
14 h. 45: R.O.C. = 230-180.
14 h. 55: R.O.C. = 230-210.
15 h. 05: R.O.C. = 240-190.
15 h. 05: R.O.C. = 240-190.
15 h. 06: Injection sous-cutanée de 0 mgr. 3
de Z 29-33 β .
15 h. 10: P.A. = 10 cm. de Hg.
15 h. 15: R.O.C. = 220-210.
15 h. 25: R.O.C. = 230-220.
15 h. 35: R.O.C. = 240-220.
15 h. 50: R.O.C. = 230-220.
16 h. 05 : Inpection sous-cutanée de 1/4 de mgr.
par kgr. de Z 29-33 β .
16 h. 15: R.O.C. = 220-190.

16 avril 1931.

Lapin de 2 kgr. 370. A jeun depuis 24 heures.
Sans anesthésie. Préparation de la carotide droite et
inscription de la pression artérielle.

11 h. 50: Pression = 9 cc. de Hg.
R.O.C. = 220-120.
12 h. 15: Injection sous-cutanée de 1/50 cc. par
kgr. de D.S. 117. Vago Z 29-33 β K. 3.000 H. 4.
12 h. 20: R.O.C. = 220-120.
12 h. 30: R.O.C. = 230-120.
12 h. 35: R.O.C. = 240-132.
14 h. 55: R.O.C. = 190-100.

15 h. 05: R.O.C. = 190-100.

15 h. 15: Injection sous-cutanée de $1/5$ de cc.
par kgr. de la même substance.

15 h. 20: R.O.C. = 210-100.

15 h. 25: R.O.C. = 210-98.

16 h. 15: R.O.C. = 230-102.

16 h. 25: R.O.C. = 230-100.

16 h. 35: 230-102.

16 h. 40: 230-102.

9 mai 1931.

Lapin de 3 kgr. 200. A jeun depuis 24 heures.
Sans anesthésie. Préparation de la carotide droite et
enregistrement de la pression artérielle à l'aide du
kymographe de Ludwig.

17 h. 45: Pression artérielle = 13 cm. 6 de Hg.

Rythme cardiaque = 216.

R.O.C. = 216-192.

18 h.: R.O.C. = 204-150.

18 h. 05: Injection sous-cutanée de $1/4$ de mgr.
par kgr. de vago D.C. 29 frigo β .

18 h. 25: R.O.C. = 216-120.

18 h. 35: R.O.C. = 204-120.

18 h. 50: R.O.C. = 212-116.

19 h. 15: P. A. = 11,2.

R.O.C. = 216-116.

16 mai 1931.

Lapin de 3 kgr. 200. A jeun depuis 24 heures.

Sans anesthésie. Préparation de la carotide droite et enregistrement de la pression artérielle à l'aide du kymographe de Ludwig.

18 h.: Pression artérielle = 9 cm. 6.

Rythme cardiaque = 234.

R.O.C. = 234-168.

18 h. 10: R.O.C. = 264-168.

18 h. 11: Injection sous-cutanée de 1/50^e de cc. par Hg de vago D. S. 127. Filtrat pH 4 K. 3.000 de Z 29-33 β .

18 h. 25: R.O.C. = 252-150.

18 h. 40: R.O.C. = 246-156.

19 h. 25: R.O.C. = 240-144.

19 h. 27: Injection de 1/10^e de cc. par kgr. de la même substance.

19 h. 40: R.O.C. = 264-56.

20 h. 30: R.O.C. = 264-120.

17 mai 1930.

Lapin de 1 kgr. 750. Sans anesthésie. Carotide droite. Inscription de la pression au kymographe de Ludwig.

16 h. 10: R.O.C. = 244-180.

16 h. 23: Injection sous-cutanée de 10 mgr. de Z6 B 1.

16 h. 35: R.O.C. = 216-60.

19 mai 1931.

Lapin de 3 kgr. 1. A jeun depuis 24 heures.

Sans anesthésie. Préparation de la carotide droite et enregistrement de la pression.

16 h.: Pression = 112.

R.O.C. = 200-122.

16 h. 15: R.O.C. = 180-108.

18 h.: Injection de 1/50 mgr. par kgr. de vago purifié D. S. 127. R. 3.000.

18 h. 15: R.O.C. = 180-40 (arrêt de 2").

18 h. 30: R.O.C. = 180-36 (arrêt de 3").

18 h. 45:

Pr. = 9 cm. 2 de Hg.

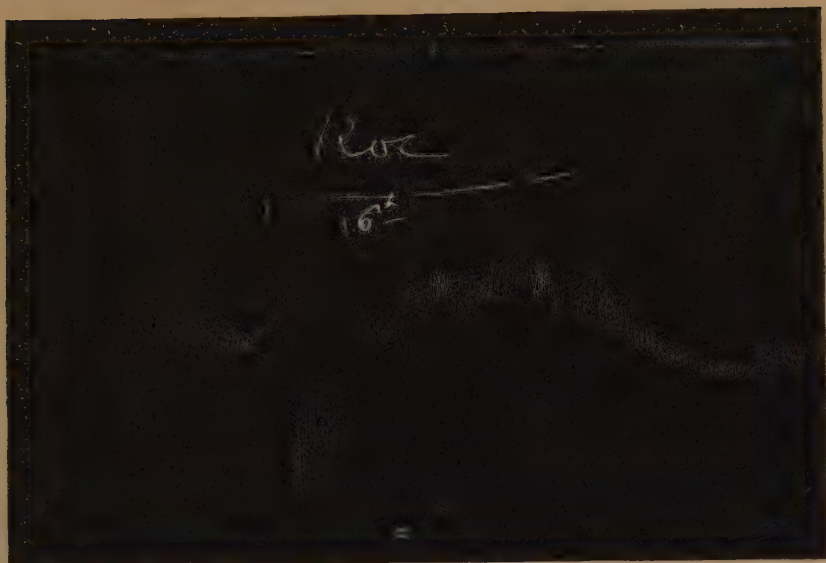
R.O.C. = 180-36 (arrêt de 3" 1/2).

20 h. 15: Pr. = 7 cm. 8 de Hg.

R.O.C. = 160-24 (arrêt de 4" 1/2).

20 h. 45: R.O.C. = 190-36 (arrêt de 5").

21 h. 05: R.O.C. = 210-48 (arrêt 4").



R. O. C. avant injection de Vagotonine



R. O. C. après

On observe aussi assez fréquemment un ralentissement du rythme cardiaque à la suite de l'injection d'extrait pancréatique vagotonisant, ainsi qu'on peut en juger par l'exemple suivant:

12 mars 1931.

Lapin de 1 kgr. 400.

Rythme cardiaque avant injection = 270.

16 h. 25: On injecte 1/4 de mgr. par Kgr. de vagotonine Z 29-33.

18 h.: Rythme cardiaque = 64.

18 h. 40: Rythme cardiaque = 44.

2° Dans une autre série de recherches, nous avons opéré sur des lapins anesthésiés au chloralose ou à l'uréthane. Les extraits pancréatiques vagotonisants chez le chien se sont montrés dans ces conditions vagotonisants chez le lapin. Toutefois, à l'inverse de ce que l'on observe chez le chien, l'administration de chloralose ou d'uréthane ne semble pas permettre une meilleure observation que chez l'animal non anesthésié. Il semble en particulier avec l'uréthane qu'au bout d'un certain temps, les centres pneumogastriques ne répondent plus aussi nettement à la vagotonine, comme si cet anesthésique intoxiquait les centres végétatifs, et diminuait leur excitabilité réflexe.

4 février 1931.

Lapin de 2 kgr. 320. A jeun depuis 24 heures.

Fixé sur gouttière de Mallassez. 16 h. 30: On injecte dans la veine marginale 6 cgr. de chloralose. Anesthésie insuffisante. On réinjecte 6 cgr. à 16 h. 40.

Pression carotidienne enregistrée à l'aide du kymographe de Ludwig = 8 cm. Hg.

16 h. 50: R.O.C. = 190-170.

17 h. 14: Injection intra-veineuse de 6 mgr. de Z29-33 β

17 h. 21: R.O.C. = 220-160.

17 h. 24: R.O.C. = 220-150.

17 h. 31: R.O.C. = 220-140.

19 h. 14:

Pression = 6 cm. 4 Hg.

R.O.C. = 170-120.

19 h. 31: R.O.C. = 165-90.

3 février 1931.

Lapin de 2 kgr. 150. A jeun depuis 24 heures.

16 h. : Anesthésie à l'iméthane (1 gr. par kgr. en injection intra-péritonéale). Pression artérielle: 9 cm. Hg.

16 h. 45: R.O.C. = 210-72.

17 h. 05: R.O.C. = 220-130.

17 h. 10: Injection de 6 mgr. de Z29-33 en solution dans la veine marginale.

17 h. 14: R.O.C. = 230-100.

17 h. 18: R.O.C. = 220-90.

17 h. 25: R.O.C. = 230-45.

17 h. 30 = 210-90.

17 h. 45 = 230-170.

3° Nos expériences ont été effectuées avec des extraits vagotonisants actifs chez le chien à des doses variant entre $1/10$ et le $1/4$ de mgr. Nos premières expériences sur le lapin ont été effectuées en injectant sous la peau des doses de l'ordre de 2 à 6 mgr. pour des lapins d'environ 2 kgr. Avec ces doses, les résultats ont toujours été très nets et durables, se prolongeant quelquefois plusieurs heures.

Avec des doses bien moindres, de l'ordre de celles employées chez le chien, en prenant quelques précautions lors de la fixation des animaux et lors des interventions, nous avons obtenu des résultats tout aussi nets.

La vagotonine exerce ainsi chez le lapin comme chez le chien, une action importante sur l'activité fonctionnelle du vague se traduisant par une augmentation du tonus et un accroissement de l'excitabilité réflexe des centres pneumogastriques.

Conclusions

1° Le Pancréas exerce une action régulatrice importante sur l'activité fonctionnelle vagale.

2° Cette action est exercée non par l'insuline, mais par une hormone bien différente, la *Vagotonine*.

3° La vagotonine augmente chez le chien l'intensité du réflexe oculo-cardiaque.

4° La vagotonine exerce aussi une action notable sur le réflexe oculo-cardiaque et le rythme cardiaque chez le lapin.

5° Chez cet animal l'action de la vagotonine est moins régulière que chez le chien et chez l'homme.

Certains lapins se montrent en effet réfractaires.

Vu : le Doyen,

BALTHAZARD.

Vu : le Président,

Léon BINET.

Vu et permis d'imprimer :

le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

Bibliographie

- Brieu (Th.), Fuchs (G.), Santenoise (D.) et Vidacovitch (M.).
— Tonus vagal et glycémie. *C. R. S. B.*, 1930, t. CIII, p. 1245.
- Cannon (W.-B.), Mac Iver (M.-L.), Bliss (S.-W.). — The effect of the blood sugar level on adrenal secretion and sympathetic activity (preliminary note). *Boston Méd. et S. J.*, 1923, 189, p. 141.
- Claude (H.), Santenoise (D.) et Tinel (J.). — Influence du repas sur les réflexes oculo-cardiaque^e et solaire. *C. R. S. B.* 25 nov. 1922.
- Etude comparée du réflexe solaire et du réflexe oculo-cardiaque. *C. R. S. B.*, 23 déc. 1922.
- Parallèle entre la glycémie adrénalinique et la glycémie alimentaire. *C. R. S. B.*, 12 avril 1924.
- Eppinger, Falta (W.) et Rudinger. — Wechselwirkungen der Drüsen mit innerer Sekretion. *Zeitschr. f. XI. Méd.*, 1908, p. 1-57.
- Fonseca (Fernando) et Thincão (Carlos). — Antagonisme pancréatico-ovarien. *C. R. S. B.*, 1929, t. C., p. 423.
- Fuchs (G.), Garrelon (L.), Santenoise (D.) et Vidacovitch (M.).
— Nouvelles recherches sur l'action vagotonisante de l'insuline. *C. R. S. B.*, 8 déc. 1928.
- Garrelon (L.) et Santenoise (D.). — Action de l'insuline sur l'excitabilité du pneumogastrique. *C. R. S. B.*, 23 fév. 1924.
- Garrelon (L.), Santenoise (D.) et Legrand. — Action du pancréas sur le tonus et l'excitabilité du pneumogastrique (Note préliminaire).

- Secrétine et Sécrétion interne vagotonisante du pancréas. C. R. S.-B., 23 oct. 1926.
- Garrelon (L.) et Santenoise (D.)*. — Rapports entre la résistance de l'organisme aux poisons et la modification rapide du réflexe oculo-cardiaque. Contribution à l'antianaphylaxie C. R. Ac. des Sc., mars 1928.
- Intoxication et système nerveux de la vie végétative. Paris Médical, 24 mars 1923.
- Garrelon (L.), Santenoise (D.) et Thuillaut (R.)*. — Parallélisme entre la sensibilité du R. O. C. et la sensibilité aux actions toxiques. C. R. Ac. des Sciences, déc. 1922.
- Gley (P.) et Kisthinos (N.)*. — L'action de l'insuline sur la pression artérielle. Acad. de Médecine, Paris, 27 nov. 1928.
- Houssay (B.-A.), Lewis (J.-T.) et Molinelli (E.-A.)*. — Rôle de la sécrétion d'adrénaline produite pendant l'hypoglycémie par l'insuline. C. R. S. B., 1924, p. XCI, p. 1011.
- Kisthinos (N.)*. — L'action de l'insuline sur le système parasympathique. Thèse de doctorat, Athènes, 1925.
- La Barre (J.)*. — Sur les modifications de l'insulinémie physiologique après section de la moelle allongée. C. R. S. B., 1929, t. CII, p. 962.
- Labbé (M.)*. — Le réflexe oculo-cardiaque chez les diabétiques traités par l'insuline. C. R. S. B., 1924, t. XCI, p. 616.
- Le traitement du diabète. Paris 1929, Masson, éditeur.
- Lœvi (O.)*. — Eine neue Funktion des Pankreas und ihre Beziehung zum Diabetes mellitus. Wien Klin Wochenschr., 1907, p. 747.
- Muselli (D.)*. — Insulina e sistema nervoso vegetativo. Policlínico, 1924, 31, 44.
- Menuau*. — Contribution à l'étude de la glycosurie alimentaire (Rôle du tonus neuro-végétatif). Thèse Paris, 1926.

- Muller, Wiener (J.) et Wiener (E.). — Zum Mechanismus der Insulinwirkung. Münch. Med. Wochenschr., 1925, n° 26 et 40.
- Penau (H.). — Remarques sur la préparation de l'insuline. J. Pharm. Chim., 1924-30, 145.
- Penau (H.) et Simonnet (H.). — Méthode physiologique et titrage pharmacodynamique de l'insuline. Bull. général de Thérapeutique, 1924, p. 217.
- Essai physiologique des préparations insuliniennes. J. Pharm. et Chim., 1923-28, p. 385.
- Plumier, Clermont et Garot (L.). — L'insuline possède-t-elle une action cardio-vasculaire antagoniste de celle de l'adrénaline? Bull. Ac. Roy. Méd. de Belgique, 5^e série, t. V, n° 9, p. 554.
- Popper (M.). — Action de l'insuline sur l'excitabilité du vague chez la grenouille. C. R. S. B., 1924, p. XCI, p. 510.
- Santenaise (D.), Legrand et Vidacovitch (M.). — Rôle du pancréas dans l'hypervagotonie. Essais d'applications thérapeutiques dans quelques psychoses et névroses. Soc. de psych., 18 mars 1926.
- Santenaise (D.). — Recherches expérimentales sur les rapports fonctionnels du pneumogastrique et des glandes endocrines pancréatiques et thyroïdiennes. Mémoire présenté pour l'Agrégation de physiologie, 1926.
- Considérations physiologiques sur la notion de vagotonie. Réunion neurologique annuelle, 2 juin 1926.
- Pneumogastrique et glandes endocrines, Paris, 1927. Legrand, éditeur.
- Système nerveux de la vie végétative et intoxication. Réunion biolog. neuro-psych., 9 janvier 1923. L'Encéphale, 1923, p. 134.
- Santenaise (D.) et Tinel (J.). — Glycosurie alimentaire et vago-sympathique. C. R. S. B., 16 juin 1923.
- Santenaise (D.), Varé (P.), Verdier (H.), et Vidacovitch (M.). — Recherche sur la régulation de l'activité fonctionnaire de l'aire psychomotrice de certaines glandes endocrines. L'Encéphale, t. XXIV, n° 1, 1^{er} janv. 1929.

- Pancréas et activité cérébrale. Bull. de l'Ac. de Méd., 1929, t. CI, p. 111.
- Tinel (J.) et Santenoise (D.).* — Rôle de l'équilibre vagosympathique dans quelques processus de pathologie générale. 17^e Congrès français de médecine, Bordeaux, 1923.
- Verdier (H.).* — Insuline et excitabilité réflexe des centres pneumogastrique Thèse Nancy, 1930.
- Waucomont et Henrijean.* — Nouvelles recherches sur l'action des vagues droit et gauche. Bull. de l'Ac. de Méd. de Belgique, 6, 29-43, 19226.
- Giroux (R.) et Kisthinos.* — Les Extraits Pancréatiques dés-insulinés en thérapeutique. Masson et Cie, éditeurs, Paris.
- Santenoise (D.).* — La dualité hormonale de la sécrétion interne glycorégulatrice du pancréas. Presse médicale, 12 novembre 1930.
- Santenoise (D.), Verdier (H.), Vidacovitch (M.).* — Isolement d'une nouvelle hormone pancréatique régulatrice de l'activité vagale Vagotonine). Extrait de la Revue française d'endocrinologie. Tome 8, n^o 3, juin 1930.
- Louyot (P.).* — Premières recherches cliniques sur l'action hypoglycémiant de la Vargotonine. Thèse Nancy, 1930.

